UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 69

CONTRIBUTION A L'ETUDE de l'Action Antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine

THESE

Pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

Barthélémy ALCOVER

MEMBRES DU JURY.... MM. NANTA, *Président.*
SENDRAIL
GADRAT } *Assesseurs.*
BOUNHOURE
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1947

ALCOVER (Barthélémy). —

Contribution à l'étude de l'action antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine. —

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1947, in-8°, 44 pages.

(Thèse Médecine, Toulouse, 1947, n° 69).

ALCOVER (Barthélémy). —

Contribution à l'étude de l'action antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine. —

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1947, in-8°, 44 pages.

(Thèse Médecine, Toulouse, 1947, n° 69).

ALCOVER (Barthélémy). —

Contribution à l'étude de l'action antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine. —

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1947, in-8°, 44 pages.

(Thèse Médecine, Toulouse, 1947, n° 69).

ALCOVER (Barthélémy). —

Contribution à l'étude de l'action antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine. —

Toulouse, Imp. Toulousaine, 1947, in-8°, 44 pages.

(Thèse Médecine, Toulouse, 1947, n° 69).

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION ANTIPRURIGINEUSE DE LA THEOPHYLLINE ETHYLÈNE DIAMINE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MER
CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGA
DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (I
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTE
Chimie biologique	MONNIER (P.
Médecine légale et déontologie	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET,
Anatomie	COULOUMA.
Obstétrique	GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des t.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Chimie Médicale	VALDIGUIE.
Physique Médicale	MARQUES.
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.),
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHO

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathol. élém. aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BGUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Micrbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ MA
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOUR
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidat
(Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 69

CONTRIBUTION A L'ETUDE

de l'Action Antiprurigineuse de la Théophylline Ethylène Diamine

THESE

Pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

Barthélémy ALCOVER

MEMBRES DU JURY.... MM. NANTA, *Président.*
SENDRAIL
GADRAT } *Assesseurs.*
BOUNHOURE
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur de clinique dermatologique et syphiligraphique

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur SENDRAIL

Professeur de pathologie générale et médecine expérimentale

Monsieur le Professeur Agrégé GADRAT

Médecin des Hôpitaux
Chargé de cours à la Faculté

Monsieur le Docteur BOUNHOURE

Médecin des Hôpitaux
Chargé de cours à la Faculté

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Il a bien voulu nous inspirer l'idée de cette thèse et nous guider dans sa réalisation.

En témoignage de notre reconnaissance.

Au Docteur Georges BONS

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Chef de clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de Mont luçon

Introduction

Le prurit est cette sensation particulière de démangeaison qui aboutit à l'acte réflexe du grattage.

Tous les intermédiaires peuvent se voir, depuis la simple démangeaison jusqu'à la grande crise de " prurit férox " qui oblige le malade à se labourer la peau, à s'écorcher dans une sorte de fureur et peut-être de volupté qui ont amené Jacquet à employer le terme d'" onanisme cutané ".

Ce symptôme si pénible a bien retenu l'attention des médecins qui ont essayé d'innombrables moyens pour en venir à bout.

Au nombre de ces moyens citons à l'heure actuelle quelques-uns des plus employés :

Et tout d'abord l'hygiène générale : repos, suppression de tout élément d'intoxication ou d'excitation nerveuse, changement d'air, douches tièdes.

Parmi les médications générales notons :

Les sédatifs généraux : gardénal, valériane, bromures par voie buccale ou intraveineuse, tartrate d'ergotamine, belladone, acide lactique, opiacés, etc. ;

Les désensibilisants : peptones, hyposulfite de soude,

de magnésium, acide ascorbique, autohémothérapie, sels de calcium, antihistaminiques de synthèse, extraits spléniques ;

Les médications locales : bains d'amidon, lotions sédatives vinaigrées ou à base de camomille, de racine de guimauve, d'acide phénique, liniment oléo-calcaire, crèmes et pommades calmantes à base de menthol, camphre, stovaïne, applications d'alcool iodé, de nitrate d'argent, de goudron de houille, de colle de Unna, infiltrations locales anesthésiantes, injections épidurales, ponction lombaire.

Citons encore les rayons divers : Rayons limites, ultra-violets, effluvages de haute-fréquence.

Enfin les cures thermales à Neris, Divonne, Luxeuil. Plombières, etc.

Nous n'avons certes pas la prétention de citer toutes les thérapeutiques que l'on oppose au prurit. Nous voulons simplement montrer combien elles sont nombreuses et diverses. Selon la formule classique, cette multiplicité est une preuve de leur inefficacité ; au moins relative. En réalité toutes ces méthodes ont des succès à leur actif, toutes ont également de nombreux échecs ; d'autre part si beaucoup sont inoffensives, beaucoup ne vont pas sans inconvénients sérieux, ce qui limite leur emploi, décourage le malade : tous les médecins ont observé des cas d'intolérance avec les traitements modernes comme les antihistaminiques de synthèse, les extraits d'agaric, le cardiazol, pour ne citer que ceux-là.

Enfin, le cas n'est pas rare où l'on voit un malade atteint de prurit aborder un médecin en ces termes : " Docteur, soulagez-moi, j'ai tout essayé sans résultats ". Le malheureux a consulté des médecins par douzaines, il a été piqué, irradié, badigeonné, colorié de façons diverses,

son prurit, hélas, le tourmente toujours de façon désespérante.

Pour toutes ces raisons, il est extrèmement intéressant d'avoir de nouvelles méthodes donnant un pourcentage élevé de succès et permettant souvent d'atteindre la guérison lorsque divers moyens ont déjà échoués.

Le but de cette thèse est d'exposer les résultats obtenus par l'emploi de la théophylline-éthylène-diamine.

Nous montrerons comment on a été amené à utiliser cette substance, comment on l'emploie, ce que l'on peut en attendre, enfin nous tenterons d'expliquer son action.

Action de la Théophylline-Ethylène-Diamine dans les Prurits

Nous avons étudié l'action de la théophylline-éthylène diamine en tant que antiprurigineux à la suite d'un article de Ervin Epstein dans le N° 53 des " Archives of Dermatology and Syphilologie " éditées aux U.S.A. en mars 1946, P. 288-285, article dont voici la transcription française :

A l'origine de la méthode on trouve une observation d'un médecin américain Kruetzer. Celui-ci traitait un asthmatique par de la théophylline en injections intraveineuses. Il constata la disparition immédiate du prurit chez ce malade qui était également atteint d'un sévère eczéma des bûcherons. Kruetzer traita alors par cette méthode un certain nombre d'éruptions prurigineuses avec de bons résultats.

Il fit alors part de sa découverte à Ervin Epstein qui essaya à son tour la méthode sur une centaine de patients.

La technique consiste en l'injection extrèmement lente par voie intraveineuse de 0,50 gr. de théophylline-éthylène-diamine dans 20 cc. de liquide : ce que l'auteur appelle " la méthode de la seringue ".

La vitesse d'injection peut être considérablement re-

tardée par la dissolution du produit dans 1.000 cc. d'une solution de dextrose à 5 ou 10 %.

Il convient d'insister sur le fait que l'injection doit être faite extrèmement lentement si l'on veut éviter l'apparition d'un choc rapide.

Quels ont été les résultats :

Epstein traita une centaine de cas dont vingt-cinq par la méthode de la seringue. Il s'agissait de dermatoses diverses. toutes prurigineuses : prurits localisés ou généralisés, eczémas des bûcherons, dermatoses de contact, névrodermites disséminées... Dans tous les cas le soulagement de la démangeaison a été obtenu. Le résultat s'est fait sentir au bout d'un espace de temps variant de trente minutes à douze heures, quatre heures en moyenne.

Quelques fois la première injection agit faiblement, mais les suivantes amènent un prompt résultat. La récidive du prurit est rarement aussi sévère que le prurit initial. Quant aux lésions proprement dites elles répondent mieux à la thérapeutique une fois que le traumatisme physique et psychique du prurit a disparu.

La démangeaison cesse habituellement avec l'injection de 2 à 5 cc. de la solution. Parfois les 20 cc. sont nécessaires.

L'auteur termine le paragraphe par ces mots : "La spectaculaire soudaineté de l'amélioration fait une profonde impression à la fois sur le malade et sur le médecin" ; mais la nécessité d'injections répétées et les complications possibles, dont nous parlerons plus tard, rendent cet agent plus précieux contre les prurits aigus que contre les prurits chroniques.

Il serait toutefois téméraire d'adopter cette méthode sans connaître les dangers qu'elle comporte :

Signalons d'abord quelques incidents immédiats : dyspnée, rougeur, picotement dans la bouche et sur la peau.

Pour ce qui est des dangers proprement dits citons quelques opinions :

Carr, en 1940, mentionne un total de cinquante-cinq cas publiés ou personnels dans lesquels ce mode de traitement a été employé : il n'y a jamais eu d'ennuis. Brown et Blanton rapportent trente-et-un cas d'asthme ainsi traités avec les mêmes bons résultats.

En 1942, Sperling, Weisman et Papermaster, traitent 159 cas, après des opérations sur l'abdomen, sans aucun ennui sérieux.

Unger, en 1944, dit avoir traité des centaines de malades sans aucune difficulté. L'auteur de l'article lui-même n'a pas observé d'accident.

Luduena, d'après l'expérimentation sur l'animal, arrive à la conclusion que la théophylline en intraveineuse peut altérer le fonctionnement rénal et méningé, et que son administration ne peut être continuée indéfiniment. Toutefois, il fait état d'un malade qui a reçu 200 injections de ce médicament durant une période de deux à trois mois sans dommage apparant.

Mérill. lui, en 1943, rapporte la mort de trois sujets survenue au cours même de l'injection. Ces malades étaient atteints d'affections cardiaques graves, mais le fait que la mort survient au cours de l'injection prouve bien qu'elle est due à la drogue elle-même. Merill mentionne encore deux autres morts dont il a été informé. Epstein connaît deux cas semblables aux cas rapportés par Merrill.

Autres modes d'administration :

On peut obtenir des résultats par voie intramuscu-

laire à la dose de 0,50 dans 2cc. de liquide. Quelques malades éprouvent un soulagement du prurit dans les trente minutes, soulagement qui peut persister des heures ou des jours, habituellement une à douze heures ; toutefois d'autres malades ne retirent aucun bénéfice de l'injection. D'autres se plaignent de l'engourdissement de la hanche ou de la jambe.

La solution de 20 cc. de théophylline-éthylène-diamine dans 1.000 cc. d'une solution de dextrose à 5 ou 10 % diminue la toxicité. Malheureusement l'amélioration du prurit n'est jamais aussi spectaculaire ni aussi uniforme qu'avec la méthode de la seringue.

En définitive, les résultats obtenus par cette méthode sont excellents mais on ne doit pas perdre de vue ses inconvénients. Il ne faut pas oublier, en effet, que les malades ne meurent pas de prurit, ce qui impose une sélection soigneuse dans les cas à traiter et l'abstention formelle, au moins en injection intraveineuse, chez tous ceux dont le coeur est par trop déficient.

Ainsi à la lecture de cet article de Epstein, un fait paraît acquis : la théophylline-éthylène-diamine a une bonne action dans les prurits, par voie intraveineuse. C'est pourquoi il nous a paru inutile de recommencer l'expérimentation faite par les auteurs américains. Nous nous sommes bornés à un point bien précis, l'étude du médicament par voie buccale.

Epstein accuse ce médicament d'être inefficace par cette voie, comme par la voie rectale ou locale. C'est ce que nous avons voulu vérifier, il était intéressant de le faire, d'une part pour éliminer tout risque grave, aussi rare soit-il, d'autre part pour rendre le traitement le plus commode possible.

Nous n'avons pas choisi les cas, nous avons appliqué ce traitement à des malades dont le prurit n'avait pas d'étiologie connue, rentrant dans le cadre des eczématoses, des prurigos diathésiques. Nous nous sommes contentés d'éliminer ceux dont le fonctionnement cardiaque ou rénal laissait à désirer de façon que l'amélioration obtenue ne puisse pas être rapportée à un meilleur fonctionnement de ces organes sous l'effet de la théophylline.

Observations

OBSERVATION N° I.

Monsieur M..., âgé de 35 ans, a eu un chancre syphilitique en septembre 1942. Après la troisième série de novarsénobenzol, il a présenté une érythrodermie vésiculo-oedémateuse. Celle-ci a évolué pendant quatre mois et a guéri par les traitements habituels. Il subsiste seulement trois placards de lichenification au niveau de la région abdominale. Ces placards de la dimension d'une paume de main sont rouges, très prurigineux.

Le traitement par les procédés habituels : goudron de houille, baume baissade, bromure hyposulfite de soude intraveineux, rayons X, reste sans résultat.

Un examen général pratiqué en novembre 1946, ne décèle rien de particulier. T. A. 12,8, coeur indemne, système nerveux, appareil digestif normaux, rien dans les urines.

Il est alors traité par les antihistaminiques de synthèse, à forte dose sans résultat. Le 15 décembre 1946 nous lui faisons prendre de l'aminophylline à raison de 0.80 gr. par jour, par séries de dix jours séparées de quinze jours de repos.

Au bout de quatre mois le malade était très nettement amélioré : Les placards lichénifiés étaient remplacés par de simples taches erythémateuses, le prurit avait très fortement diminué. Le médicament paraît avoir eu chez ce malade une très heureuse action, en effet, le prurit s'est très sensiblement amélioré dès la fin de la première cure et le placard s'est affaissé au bout d'un mois de traitement.

La syphilis chez ce malade a été traitée uniquement par des injections de bismuth, à raison de douze tous les trimestres.

OBSERVATION N° II.

Monsieur R..., 32 ans, présente un prurit de la face avec lichénification évoluant depuis dix ans. Il a été traité par toutes sortes de procédés, en particulier plusieurs séances de radiothérapie, sans résultat. Nous l'avons examiné le 28 janvier 1947 : il souffrait à cette époque d'un prurit extrêmement violent, qui avait usé ses ongles et rasé ses sourcils à leur racine; la peau de la face était épaissie et légèrement oedématiée.

L'examen général ne montre rien de particulier : T. A. 11,7, système nerveux, appareil digestif, ganglionnaire intacts, urines normales. Nous l'avons mis en traitement par le cardiazol suivant la méthode de Charpy, mais des phénomènes d'intolérance font cesser le traitement dès le deuxième jour. Il est mis alors à l'aminophylline à raison de 0,80 gr. par jour, par voie buccale, par séries de dix jours, séparées par des intervalles de repos de quinze jours.

Au bout de deux mois, le malade accuse une amélioration nette, le prurit est moins violent, l'oedème et la lichénification moins accusés.

Il semble qu'il y ait eu ici une action, mais discrète et insuffisante. Le malade continue le traitement.

OBSERVATION N° III.

Monsieur C..., 49 ans, présente depuis quinze ans des crises d'asthme survenant au printemps. Depuis 1943, tous les printemps, en même temps que sa crise, il voit apparaître au niveau des membres inférieurs, des placards d'eczéma suintant. Au bout d'un mois le suintement diminue, la peau se

lichénifie et malgré des thérapeutiques diverses la dermatose ne disparaît que vers le mois d'octobre. Le régime, les antihistaminiques, l'hyposulfite de soude, les bromures, la novocaïne intraveineuse, sont sans résultat sur l'évolution de la maladie.

Nous l'avons vu le 15 mars 1947 après le début de sa crise d'asthme annuelle. Il présentait au niveau des membres inférieurs un prurit extrêmement violent.

L'examen montrait : T. A. 17,10. Aorte et ventricules radiologiquement normaux, râles de bronchite aux bases et expiration anormalement prolongée et soufflante. Rien au point de vue nerveux ou urinaire.

Nous le mettons à l'aminophylline à raison de 0,80 gr. par jour, séries de dix jours avec intervalles de repos de dix jours.

Le prurit a complètement disparu, l'asthme s'est fortement amélioré dès la premire cure, le malade continue avec profit son traitement.

OBSERVATION N° IV.

Monsieur P..., Jacques, âgé de 11 ans, présente un eczéma des plis avec des crises d'asthme depuis lâge de trois ans. Il a été traité à Paris et en province par de nombreux médicaments : Campestryl, autohémothérapie, Euphoryl, Emgé, Antergan, Extraits de rate, de foie, etc...

Malgré ces nombreux traitements il présente toujours quelques placards d'eczéma en évolution et des crises d'asthme qui surviennent tous les quinze à vingt jours.

Nous l'avons vu le 19 avril 1947, en pleine poussée : il présentait des placards très suintants et très prurigineux au niveau des creux poplités des aines, des aisselles, de la face antérieure du cou, des régions susclaviculaires. Des crises d'asthme survenaient tous les deux à trois jours environ.

L'examen général à montré une tension à 10,7, une respiration sifflante aux bases avec râles sibilants et expiration prolongée. Rien au point de vue nerveux, digestif ou urinaire.

Nous l'avons mis à l'aminophylline à raison de 0,30 gr. par jour, par voie buccale. Au bout de quatre jours l'amélioration

est extrêmement nette, le prurit a diminué très sensiblement ainsi que le suintement, les accès d'asthme sont moins violents. Au bout de douze jours le traitement est cessé pendant quinze jours, au cours desquels il prend trois dragées de Néo-Antergan adultes. L'amélioration obtenue persiste et une nouvelle amélioration se manifeste à la deuxième cure d'aminophylline.

A l'heure actuelle, après de nouvelles cures le prurit a presque complètement disparu, les placards d'eczéma sont remplacés par des taches érythémato-squameuses, la crise d'asthme a disparu.

OBSERVATION N° V.

Monsieur E..., 57 ans, présente un eczéma du dos ayant débuté vers le 15 décembre 1945, traité par de l'hyposulfite de soude pendant huit jours sans résultat. Vu par nous le 3 janvier :

Il présente à cette date un eczéma suintant dans la région des omoplates débordant vers la ceinture, les aisselles, les épaules.

L'examen ne décèle rien de particuliers : T. A. 12,7, pas de troubles respiratoires, nerveux, ou digestifs, rien dans les urines.

Il est traité par des applications de crèmes inertes, de crème au goudron, des injections de spasmoryl intraveineuses, du Néo Antergan par la bouche à raison de deux dragées par repas, et un régime strict.

Son eczéma diminue progressivement pour guérir au bout de trois mois et demi après quarante injections de Spasmoryl.

Le 2 mai survient une nouvelle poussée d'eczéma avec prurit et suintement très accusés : nous appliquons alors la même thérapeutique locale, le même régime, mais nous donnons 0,50 gr. de théophylline par la bouche.

Le prurit disparait, l'eczéma s'assèche en quatre jours. La cure a été poursuivie dix jours. Une cure semblable a été faite au mois de juin ; la guérison se maintient.

OBSERVATION N° VI.

Madame I..., 34 ans, présentait un prurit vulvaire depuis fin 1945. Nous l'avons examinée pour la première fois le 9 avril 1947 :

Son prurit extrêmement violent devenait par moments intolérable et l'obligeait à se gratter furieusement. Elle présentait une lichénification vulvaire et péri-anale avec suintement. Elle avait été traitée sans succès par de nombreux procédés : hyposulfite de soude, bromures, extraits ovariens.

L'examen général ne montrait rien de particulier : T. A. 13,8, pas de troubles nerveux ni digestifs, ni sucre ni albumine dans les urines. Nous l'avons mise au traitement par l'aminophylline à raison de 0,60 gr. par jour, avec localement une crème inerte.

Revue au bout de dix jours elle ne présentait aucune amélioration. Par la suite elle fut nettement améliorée par des antihistaminiques. A l'heure actuelle, le suintement a disparu, la lichénification s'est effacée, la guérison complète a été obtenue par association d'applications locales de colle de Unna.

OBSERVATION N° VII.

Madame B..., âgée de 38 ans, présente un prurit vulvaire depuis sept ans. Elle a été traitée par de la folliculine en applications locales et en injections, par des sédatifs : valériane, bromures.... et même par des rayons X, tout cela sans résultat.

Il s'agit d'un prurit violent localisé autour de la vulve qui est oedématiée, très suintante, lichénifiée. Des paroxysmes surviennent à un rythme très élevé au cours desquels la malade se gratte furieusement. La T. A. est à 12,7, il n'y a pas de troubles nerveux ni digestifs, les urines sont normales.

Nous l'avons traitée successivement par des antihistaminiques, du cardiazol suivant la méthode de Charpy, de l'acétostérandryl, sans résultat.

Les traitements locaux : crème inertes, crème au soufre, à l'ichtyol, au goudron, une épidurale restèrent sans résultat.

C'est dans ces conditions que fut entrepris un traitement à l'aminophylline jusqu'à la dose de 1 gramme par jour per os.

Ce traitement lui aussi, après avoir fatigué la malade resta sans résultat, l'échec fut complet.

OBSERVATION N° VIII.

Madame C..., âgée de 26 ans, présente un prurit vulvaire depuis février 1945, consécutif, dit-elle, à une mycose des plis inguinaux. Elle a été améliorée quelques temps par des applications locales de pommades iodées, alternées avec des pommades au goudron de houille et de la solution de Milian. Depuis fin 1946 ces pommades ne produisent pas d'amélioration, et le prurit s'est localisé autour des grandes lèvres.

Nous l'avons vue pour la première fois en février 1946 où elle présentait un prurit très violent sans lésions locales bien accusées : à peine un léger oedème des grandes lèvres, pas de suintement ni de lichénification. T. A. 14,9, appareil digestif, système nerveux, urines, normaux.

Nous l'avons mise en traitement par les antihistaminiques de synthèse qui l'améliorent nettement, et plus tard par des injections intraveineuses de bromure de sodium à raison de 1 gramme tous les deux jours, associées à des applications locales de colle de Unna.

Au bout de trois semaines, se croyant guérie, elle abandonne le traitement et son prurit récidive. Nous la traitons alors par la théophylline, 0,60 gr. par jour, et par la colle de Unna, mais sans résultat net. Nous revenons alors à l'ancienne thérapeutique, qui en un mois et demi amène une guérison définitive.

OBSERVATION N° IX.

Monsieur M..., 41 ans, présente depuis octobre 1943, un prurit anal. Nous l'avons vu en janvier 1947, date à laquelle il présentait une lichénification péri-anale avec muqueuse épaissie et blanchâtre provoquant chez lui une douleur permanente avec paroxysme prurigineux extrêmement violents. T. A. : 15,9, système nerveux, appareil digestif normaux, ni sucre ni albumine dans les urines, pas d'oxyures dans les selles.

Nous l'avons traité par des applications locales de goudron de houille et quinze injections intraveineuses de spasmoryl,

une tous les deux jours. L'amélioration fut très importante au bout d'un mois, mais une récidive survint immédiatement après la cessation du traitement. Une nouvelle série d'injections amena une nouvelle amélioration suivie d'une nouvelle rechute. Le spasmoryl fut alors remplacé par l'aminophylline, 0,60 gr. par jour par voie buccale. Mais au bout de dix jours il n'était survenu aucune amélioration, alors que trois à quatre piqûres de spasmoryl soulageaient nettement le malade.

OBSERVATION N° X.

Monsieur L..., âgé de 35 ans, présente depuis janvier 1946, un prurit anal qu'il ne se décide à soigner qu'au mois de juin. Malgré de nombreuses pommades le prurit ne fait que s'accroître.

Nous le voyons le 15 décembre 1946 : il présente à la région péri-anale un eczéma très suintant qui provoque un violent prurit avec paroxysmes surtout nocturnes. L'examen général montre une T. A. à 16,10, un abdomen ballonné avec région vésiculaire légèrement douloureuse. Rien au point de vue système nerveux et urines, pas d'oxyures dans les selles.

Le malade est traité par l'aminophylline à raison de 0,80 gr. par jour par voie buccale, avec comme traitement local la solution de Milian et la crème de Vienne. Au bout de quinze jours le suintement a diminué, mais le prurit persiste avec ses paroxysmes nocturnes toujours aussi violents.

Le traitement est alors abandonné, des injections intraveineuses de bromure de sodium améliorent nettement le prurit au bout d'un mois. Une application de goudron de houille le fait disparaître à peu près complètement. Depuis, la guérison se maintient.

OBSERVATION N° XI.

Monsieur R..., 49 ans, instituteur, présente un prurit anal depuis 1937. Il a vu de nombreux médecins, essayé de non

moins nombreuses thérapeutiques sans résultat. Il s'agit d'un prurit peu intense avec paroxysme tous les deux ou trois jours.

L'examen ne montre rien : T. A. 15, 9, pas de troubles digestifs ou nerveux, pas d'oxyures, rien dans les urines.

Traité d'emblée par la théophylline, 0,60 gr. par jour pendant dix jours. Il fait cinq cures au total, séparées par des repos de dix jours.

Ce traitement n'amène aucune amélioration. Il est guéri par radiothérapie appliquée à la région anale et lombaire suivant la technique de Monsieur le Professeur Gadrat.

Ainsi, comme nous l'avons vu dans quelques-unes des observations précédentes, la théophylline-éthylène-diamine peut donner de bons résultats par voie buccale, contrairement à l'opinion d'Epstein. Il semble bien que l'on puisse éliminer une simple coïncidence entre l'amélioration obtenue et l'administration du médicament. Mais ici les bons résultats n'ont pas été spectaculaires comme en injection intraveineuse, ils ont demandé pour se produire plusieurs jours ou plusieurs semaines.

Enfin, les améliorations n'ont pas été constantes, nous avons subi un certain nombre d'échecs qui ont trait, tous, à des dermatoses de la région périnale. Il y a là une question d'indications qui sera à préciser.

Le nombre restreint d'observations que nous possédons ne nous permet pas de dire dans quels cas l'action de la théophylline paraît certaine. Les améliorations ont été surtout nettes chez les hommes atteints de prurigo diathésique type Besnier. Il serait intéressant de connaître l'action sur des prurits d'origine sanguine, au cours d'af-

fections nettement étiquetées : maladie de Duhring, lichen plan etc... Nous nous sommes bornés simplement à répondre à la question : la théophylline agit-elle sur les prurits par voie buccale ? Nous avons vu que oui.

Quel que soit le mode d'administration de la théophylline-éthylène-diamine, une autre question se pose tout naturellement : par quel mécanisme agit-elle en tant qu'antiprurigineux ?

Pour répondre il est indispensable de connaître la pathogénie du prurit d'une part, la pharmacodynamie de la téophylline d'autre part.

Pathogénie du Prurit

Symptôme extrèmement fréquent, le prurit est provoqué par des causes innombrables. Nous allons essayer de trouver un mécanisme commum qui puisse expliquer la physio-pathologie de tous les prurits. Pour cela nous serons obligés d'étudier les prurits selon leurs grandes variétés étiologiques.

Nous envisagerons successivement les prurits dus à des facteurs locaux, à des intoxications, à des perturbations endocriniennes, à des affections hématologiques, a des chocs humoraux.

Facteurs locaux de prurit.

Ceux-ci sont extrèmement nombreux : il peut s'agir d'une simple excitation mécanique ou thermique, d'une excitation parasitaire ou même bactérienne, d'une lésion cutanée, de sécrétions irritantes.

Mais la simple excitation mécanique est loin d'expliquer ces prurits de cause locale : dans une piqure d'insecte, le traumatisme proprement dit compte certainement moins que l'irritation chimique provoquée par le liquide injecté.

On peut ainsi expliquer l'action des parasites et celle des microbes, il s'agirait somme toute d'une excitation toxique locale.

La coexistence de prurit et de lésions cutanées crée un problème plus difficile à résoudre : on se trouve en présence d'un des trois cas suivants :

1° Le prurit est primitif et la lésion cutanée a la valeur d'une lésion de grattage, c'est ainsi que Jacquet, dans l'urticaire, montre que lorsqu'on recouvre hermétiquement une surface cutanée de façon à la soustraire à l'action du grattage, elle est simplement le siège de prurit, il n'y a pas de lésion cutanée. Il est évident que dans ce cas la lésion n'est pas la cause du prurit.

2° La lésion et le prurit ont tous deux la conséquence d'un même trouble. Cette hypothèse a été défendue par Brack et Civatte. D'après ces auteurs il y aurait à la base de tout prurit des phénomènes vaso-moteurs dus à des altérations du chimisme sanguin. Ici encore on ne peut parler de prurit de cause locale.

3° La lésion est primitive et elle constitue la cause directe du prurit ; mais par quel mécanisme agit-elle ? Notons tout d'abord que ces cas sont la minorité, le prurit représentant l'élément primitif du syndrôme dans la grosse majorité des cas, " premier symptôme et symptôme premier " (Besnier). La lésion pourrait provoquer le prurit soit par action toxique directe soit par excitation nerveuse directe. On peut se demander jusqu'à quel point ces prurits de cause locale, d'origine mécanique même extrêmement simple, comme le frôlement par exemple, ne se produisent pas par une sorte de transmission humorale : la sensation prenant naissance à la suite d'excitation des

terminaisons nerveuses par une substance chimique se produisant in situ.

Prurits d'origine toxique.

Ici les toxiques pouvant provoquer le prurit sont extrèmement nombreux. Parmi les poisons exogènes citons : la bèlladone, l'arsenic, l'opium, la morphine, la cocaîne, la caféîne, les sels d'or, etc...

Dans les prurits de forme autotoxique on classe ceux qui surviennent chez les arthritiques, les cholémiques, les ictériques, les urémiques, les diabétiques.

Ces poisons agiraient directement sur les terminaisons nerveuses pour les exciter et indirectement en modifiant l'excitabilité de ces mêmes éléments nerveux.

Prurits d'origine endocrinienne

On les rencontre surtout au cours de la pathologie thyroîdienne en hyper ou en hypo et au cours de troubles ovariens qui déterminent les prurits vulvaires de la ménopause, des hystérectomisées, des vieilles femmes. Ici aussi on admet le double mécanisme par action locale d'une substance toxique sur les terminaisons nerveuses et abaissement du seuil de l'excitabilité pour les stimili prurigènes.

Prurits hématologiques.

Qu'elle est ici l'origine de ces prurits ? Sont-ils comme l'affection sanguine sous la dépendance d'une même cause que nous ne connaissons pas ?

Sont-ils aus à l'action de substances toxiques mises en liberté lors de la destruction des globules blancs ? On ne peut que formuler des hypothèses.

Au cours d'états anémiques on peut voir, localisé à la région périnéale, ce qu'on appelle des prurigos leucodermiques. Ils guérissent par l'administration de fer. Ils guérissent même lorsqu'ils sont indépendants de toute anémie (Chevallier). Dans ce cas on ne peut attribuer le prurit à des altérations sanguines qui n'existent pas. Il semble qu'il y ait à la base une anomalie dans le métabolisme du fer, peut-être dans celui du chlore puisqu'on constate dans un grand nombre de cas de l'achlorhydrie gastrique.

Prurits et chocs.

Il paraît actuellement comme très vraisemblable que les signes cliniques du choc anaphylactique, qu'elle que soit son origine, peuvent être expliqués par l'action de l'histamine, substance toxique libérée à la suite du conflit antigène anticorps. L'injection de l'histamine à l'animal entraîne des troubles variables selon les espèces mais identiques à ceux du choc : hypotension, prurit, hérissement du poil, troubles digestifs avec diarrhée sanglante, crise d'asthme.

Chez l'homme l'injection intradermique d'histamine agit directement sur les vaisseaux en provoquant une vasodilatation intense avec exsudation formant boule d'oedème, le tout accompagné d'un prurit très marqué.

Ici la notion de cause toxique du prurit paraît solidement établie, d'ailleurs chacun connait les remarquables succès obtenus en thérapeutique avec les antihistaminiques de synthèse dans un grand nombre de prurits.

Ainsi l'on voit que à la base du symptôme prurit on trouve très souvent un phénomène toxique connu. Mais lorsque ce facteur toxique nous échappe on peut encore envisager un mécanisme chimique qui serait capable d'expliquer des prurits en apparence purement mécaniques.

Ces considérations nous permettent de comprendre la cause d'un prurit mais non le mécanisme proprement dit. Comment un facteur prurigène peut-il engendrer la sensation de démangeaison ?

Aucune excitation d'un tronc nerveux n'a jamais pu déterminer une démangeaison. Quant à l'origine centrale du prurit, rares sont les auteurs qui ont envisagé cette hypothèse, il paraît en effet tout à fait vraisemblable que la sensation prurigineuse prenne naissance à la périphérie. En admettant cela quel est son lieu de production ?

Dans les démangeaisons les poils paraissent jouer un rôle très important mais on ne peut admettre que le prurit se produise toujours à leur base puisque les surfaces cutanées entièrement dépourvues de poils, comme la paume de la main ou la plante du pied, peuvent être le siège de démangeaisons.

On ne peut non plus admettre la naissance de la sensation prurigineuse au niveau des glandes cutanées car des animaux dépourvus de glandes sudoripares comme les chiens, présentent du prurit aussi bien que ceux qui en sont munis.

Reste à envisager les vaisseaux. D'après Winkler, Brack, Civatte, Jacquet, etc..., ce seraient les terminaisons nerveuses intravasculaires qui donneraient naissance à la sensation prurigineuse. Le prurit serait en quelque sorte une " névrose des capillaires ". Actuellement la plupart des auteurs invoquent à la base du processus prurigineux

une excitation de la partie sensitive du système sympathique. Un déséquilibre s'effectuerait dans le sens d'une sympathicotonie pour les uns, d'une vagotonie pour les autres, on voit que les opinions sont partagées.

En somme, tout ce qu'on peut dire, c'est que le prurit paraît déterminé par l'excitation des fibres du système neuro-végétatif, que cette excitation elle-même peut être favorisée par un changement du seuil d'excitabilité de ce même système.

En résumé, tous les prurits quels qu'ils soient au point de vue étiologique répondraient au mécanisme suivant :

Formation de substances toxiques dans l'organisme, excitations par ces substances des extrémités sympathiques au niveau des endothéliums vasculaires, excitation favorisée par un déséquilibre neuro-végétatif dû à ce même toxique.

ceci est une pure hypothèse mais qu'il paraît logique d'admettre à l'heure actuelle.

Pharmacodynamie de la Théophylline-Ethylène-Diamide

Isomère de la théobromine, la théophylline a été extraite du thé par Kossel, en 1888. Elle ne devint bien tolérée comme médicament qu'à partir du jour où l'on parvint à la dissoudre dans l'éthylène-diamine, pour réaliser l'aminophylline.

Cette substance s'est révélée précieuse par son action cardiaque et circulatoire, rénale, respiratoire.

Action cardiaque et vasculaire :

La théophylline possède une action vasodilatatrice extrêmement marquée sur les coronnaires, tant sur le coeur in situ que sur le coeur isolé en perfusion ; cette augmentation de l'irrigation du myocarde accroit le débit systolique, action renforcée par les propriétés proprement tonicardiaques de la drogue. Injectée par voie intraveineuse elle provoque une nette tachycardie.

Le médicament est extrêmement précieux en tant

qu'antalgique cardiaque : action due à la vaso-dilatation coronnaire d'une part, à une action sympathicolytique d'autre part. L'effet, dans les réflexes douloureux à point de départ cardiaque ou aortique, ne s'exercerait pas directement au niveau des plexus cardiaques mais au niveau des ganglions.

Pour toutes ces raisons la théophylline s'est révélée un adjuvant précieux des tonicardiaques habituels, en dehors de son action proprement diurétique.

Elle exerce enfin une vasodilatation sur le rein et au niveau des territoires vasculaires périphériques.

Action rénale :

La théophylline a un effet diurétique direct et indirect. Effet diurétique direct par vaso-dilatation rénale, par excitation des cellules rénales (expériences sur le rein isolé).

Effet diurétique indirect par action tonicardiaque, par augmentation rapide de la chlorémie chez les oedémateux.

Le résultat de ces actions est une augmentation marquée de la diurèse aqueuse dès la quatrième heure, avec maximum à la vingtième heure, une excrétion de Cl Na suivant presque exactement la courbe de diurèse, une élimination accrue des acides organiques.

Effets respiratoires :

La théophylline est un remarquable eupnéique dont on apprécie journellement les effets dans l'asthme et dans la respiration de Cheyne-Stockes.

Elle entraîne en effet une augmentation très nette du

calibre des bronches et elle exerce une action tonique sur le bulbe peut-être en améliorant la circulation à ce niveau.

Effets divers :

Signalons enfin :

Une action d'antidote vis à vis des barbituriques ;

Une action hyperglycémiante rapide d'origine centrale probable (Hazard et Jequier) ;

Une action biphasique sur le muscle strié et sur le muscle lisse.

La chronaxie d'abord abaissée s'élève ensuite avec les fortes concentrations.

En possession de ces éléments essayons d'expliquer l'action de la théophylline dans les prurits.

Une hypothèse qui pourrait venir à l'esprit est que ce corps agit par ses propriétés diurétiques, en réalisant une véritable désintoxication de l'organisme par élimination accélérée de produits toxiques.

Peut-être ce mécanisme intervient-il, cependant à l'encontre de cette hypothèse se trouve ce fait que les auteurs américains ont obtenu par des injections intraveineuses, des résultats excellents en des temps extrêmement courts, de l'ordre de quelques heures (quatre en moyenne). On ne peut évidemment, devant un effet aussi rapide, penser à l'action diurétique.

Une explication plus plausible pourraît être donnée à partir de l'action sympathicolytique de la théophylline. Si l'on admet que la sensation prurigineuse est produite par

une certaine excitation des terminaisons sympathiques, il est logique d'expliquer la sédation du prurit par une action sympathicolytique, que celle-ci s'exerce au niveau des terminaisons nerveuses ou au niveau des ganglions comme cela semble être le cas pour la théophylline.

Nous ne nous cachons pas que nous sommes ici en terrain extrèmement mouvant : la pathogénie du prurit est quelque chose de très mal connu, nos connaissances sur la pharmacodynamie de la théophylline ne sont certainement pas complètes. Que notre explication soit discutée ou complètement rejetée, peu importe, elle aura eu du moins le mérite de provoquer la discussion.

Conclusion

Au terme de cette étude que conclure ?

1° La théophylline-éthylène-diamine a souvent une action très nette contre les prurits.

2° Pour Epstein, cette action est extrèmement rapide et brillante lorsqu'on adopte la voie intraveineuse. Cette action cependant n'est pas dépourvue de dangers chez les malades au coeur déficient, surtout lorsque l'injection est faite trop rapidement.

3° Contrairement à l'opinion des auteurs américains, la voie buccale n'est pas inactive. Les résultas en sont plus longs à se manifester, il y a des échecs dans certains cas, sans que l'on puisse préciser les indications exactes.

Mais l'avantage de cette voie est l'absence totale de danger.

4° L'action antiprurigineuse de la théophylline-éthylène-diamine, pourrait être rattachée à l'action sympathicolytique de cette substance.

Vu, le Président de la Thèse :

NANTA.

Vu, le Doyen :

CALVET

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 27 juin 1947

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN.

Bibliographie

Brack W. — Uber die Haemoklasie und ihre Bedeutung für die Aetiologie und die Pathogenese der Prurigo (**Arch. f. Derm. u. Syph.**, 1923, CXLIV, 490)

Carr H. A. — Treatment of acute attacks of bronchial asthma by the intravenous injection of amynophylin (**J. Lab. et Clin. Med.**, 25 : 1295- septembre 1940).

Chevallier P. — Le prurigo leucodermique (**Gaz. méd. de France**, 15 décembre 1934).

Civatte. — Classification des prurits (rapt. au 4me congrès de dermat. et de Syph. Fr. Paris 1929).

Dessauer P. — L'aminophylline nouveau diurétique (**Thérap. Monatsch.**, vol. 22 p. 401, 1908).

Favre. — Prurits et prurigos lymphadéniques (Rapport au 4me congrès de dermato. et syph. Fr., Paris 1929).

I. Fischer, H. Cuggenheimer et E. A Mueller. — Action sur la circulation coronarienne et la tonicité cardiaque des préparations de théophylline (**Deutsch. med. Wochenschr.**, vol. 54, p. 1584, 1928).

N. C. Gilbert et J. A. Kerr. — Résultat clinique du traitement de l'angine de poitrine par les diurétiques puriques (**J. A. M. A.** vol. 92, N° 3, 19 janvier 1928).

H. Gold, N. T. Kwit et H. Otto. — Les xanthines (théobromine et aminophylline) dans le traitement de la douleur cardiaque (**J. A. M. A.**, N° 26, vol. 108, p. 2173, 26 juin 1937).

Hazard. — Les médicaments cardio-vasculaires (**Edition du centre de documentation universitaire,** IV, 222, 1934).

Jacquet. — Sur la pathogénie de la lésion cutanée dans quelques dermatoses vaso-motrices (**Ann. de Derm. et syph.,** 1890, p. 487).

— Les troubles de la sensibilité et le prurit (**La prat. dermat.,** t. IV, p. 390).

Ch. Laubry, P. Soulié, P. Laubry. — Action de la théophylline éthylène diamine sur la circulation coronarienne. Etude physio-pathologique (Communication à la société Française de cardiologie), (**Archives des maladies du coeur et des vaisseaux,** vol. 30, p. 5, mai 1937).

Luduena F. P. — Bronchial antispasmodic actions of théophylline dérivatives (**J. Pharmacology et Therap.,** 75 : 316, August 1942).

Merril G. A. — Aminophylline Deaths, (**J. A. M. A.,** 123 : 1115, 25 décembre 1943).

Richard Singer. — Action de la théophylline sur les troubles respiratoires d'origine centrale (**Wien Klin. Woch.,** vol. 40, N° 30, p. 972, 73, 1927).

Sperling, Weisman, and Papermaster. — Effect of intravenous théophylline with ethylene diamine upon rate and depth of respiration, surgery II : 600, april 1942.

Thibierge. — Causes et traitements des prurits (**J. de Méd. et Chir. prat.,** 10 avril 1926).

Unger. — Aminophylline deaths (**J. A. M. A.,** 124 : 320, 29 janvier 1944).

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières .

Aa 54. Dép. lég. (3e trim. 47)